

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-108844

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 69/587  
// A 61 K 31/23

識別記号  
ACB

庁内整理番号  
6670-4H  
7330-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)5月20日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 新規なグリセリン誘導体

⑯ 特 願 昭60-247207

⑰ 出 願 昭60(1985)11月6日

⑱ 発 明 者 池 谷 幸 信 茨城県稲敷郡牛久町栄町6-391

⑲ 発 明 者 田 口 平 八 郎 調布市下石原2-40-8

⑳ 発 明 者 新 津 和 明 茨城県稲敷郡牛久町栄町6-52 コーポサンライズB-105

㉑ 出 願 人 株式会社津村順天堂 東京都中央区日本橋3丁目4番10号

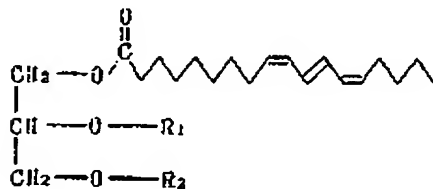
# 明 利 理

## 1. 発明の名称

新規なグリセリン誘導体

## 2. 特許請求の範囲

### (1) 一般式



(一般式中、R<sub>1</sub>がリノレオイル基または、R<sub>2</sub>がリノレオイル基またはパルミトイル基であり、R<sub>1</sub>がパルミトイル基のときには、R<sub>2</sub>はトリコサノイル基、リノレオイル基またはパルミトイル基である。)

で表される新規なグリセリン誘導体。

(2) 上記一般式において、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がリノレオイル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(3) 上記一般式において、R<sub>1</sub>がリノレオイル

基であり、R<sub>2</sub>がパルミトイル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

## 3. 発明の詳細な説明

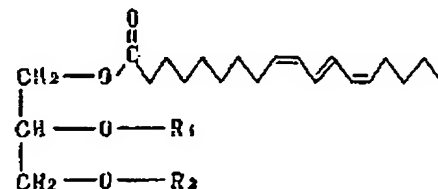
本発明は新規なグリセリン誘導体に関するものである。

近年わが国における食生活の変化や高齢化現象に伴い、心臓血管や脳血管等の血液性疾患の急増が大きな社会問題になっている。

また、この血液性疾患の治療薬がその薬理上からゆづり面から検討され、開発されている。

本発明者等は、血液性疾患の治療に有用な薬剤を開発すべく鋭意研究を行った結果、前記一般式で表される新規なグリセリン誘導体を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式



(一般式中、 $R_1$ がリノレオイル基のときには、 $R_2$ はリノレオイル基またはパルミトイル基であり、 $R_1$ がパルミトイル基のときには、 $R_2$ はトリコサノイル基、リノレオイル基またはパルミトイル基である。)

で表される取眼なグリセリン誘導体(以下、一般式の化合物と称する)に関するものである。

上記一般式の化合物は、代表的には以下に示すような化合物があり、次のような方法により得られる。

上記一般式の化合物のうち $R_1$ および $R_2$ がリノレオイル基である、1・トリコサノイル・2,3・ジリノレオイル・グリセロールおよび $R_1$ がリノレオイル基、 $R_2$ がパルミトイル基である、1・トリコサノイル・2・リノレオイル・3・パルミトイル・グリセロールは次のようにして得られる。

ウリ科の植物キラスウリ(*Trichosanthes kirillowii* MAXIMOWICZ var. *japonicum* KITAMURA)、オオカラスウリ(*Trichosanthes braconia* VUICET)または、*Trichosanthes*

*kirillowii* MAXIMOWICZ の乾燥胚子である胚根に水、メタノール、エタノール、アセトン、酢酸エチル、エーテル、塩化メチレン、ベンゼン、*n*-ヘキサン、石油エーテルから選ばれる単独もしくはそれ以上の混合溶媒を用いて、0度から使用する溶媒の沸点以下の温度に加熱して抽出するか、あるいは0度から室温で、超音波抽出して抽出液を得る。この抽出液をそのまま、もしくは凝縮あるいは乾燥してシリカゲル、アルミナ、ODS・シリカゲル等の吸着剤を印刷したカラムクロマトグラフィーに付し、抽出液を分取して精分画を得る。抽出溶媒としては水またはメタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、エーテル、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、*n*-ヘキサン、石油エーテル等の単独もしくはそれ以上の混合溶媒を使用し得る。

こうして得た精分画をそのまま、もしくは凝縮、乾燥して蛍光剤入りシリカゲル(メルク社製、Eieselgel 60 P.F., 等)、又はアルミナ(メルク社製、アルミニウムオキシド P.F., 等)を溶媒

液の担体に、水、アセトニトリル、メタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、エーテル、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、*n*-ヘキサン、石油エーテルから選ばれる単独もしくはそれ以上の混合溶媒を緩衝溶媒に使用して分取溶媒クロマトグラフィーに付し、紫外線(254 nm)照射により識別される1・トリコサノイル・2,3・ジリノレオイル・グリセロールおよび1・トリコサノイル・2・リノレオイル・3・パルミトイル・グリセロールを含む部分を凝縮し、エーテル、塩化メチレン、石油エーテル等の低沸点溶媒の単独もしくは混合溶媒により抽出し、抽出液より溶媒を留去することにより1・トリコサノイル・2,3・ジリノレオイル・グリセロールおよび1・トリコサノイル・2・リノレオイル・3・パルミトイル・グリセロールの混合オイルが得られる。

この混合オイルを、ODS・シリカゲルをカラム担体に、水、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトン、酢酸エチル、ク

ロロホルム、*n*-ヘキサンから選ばれる単独もしくはそれ以上の混合溶媒を移動相に使用した分取溶媒クロマトグラフィーに付し、1・トリコサノイル・2,3・ジリノレオイル・グリセロールを含むフラクションと1・トリコサノイル・2・リノレオイル・3・パルミトイル・グリセロールを含むフラクションに分離し、更に1・トリコサノイル・2,3・ジリノレオイル・グリセロールを含むフラクションを合併し、溶媒を留去することにより、油状物質の1・トリコサノイル・2,3・ジリノレオイル・グリセロールが得られる。

また、1・トリコサノイル・2・リノレオイル・3・パルミトイル・グリセロールを含むフラクションを合併し、溶媒を留去することにより、粗1・トリコサノイル・2・リノレオイル・3・パルミトイル・グリセロールの乾燥オイルを得る。この乾燥オイルを再度上記と同様の分取溶媒クロマトグラフィーで精製し、1・トリコサノイル・2・リノレオイル・3・パルミトイル・グリセロールを含むフラクションを合併し、溶媒を留去することにより、粗

色油状の 1-トリコサノイル・2-リノレオイル・3-  
 パルミトイル・グリセロールを得る。

(以下余白)

次に一般式の化合物の製造の具体例を示す。

具体例 1

楊梅仁(ヤカラスツリ *Trichosanthes*  
*hirilowii* MAXIMOWICZ var. *japonicum*  
 KITAHARA の種子) 480g を粉碎し、エーテル  
 2.5 ㍺を加え、5 時間加熱還流抽出し、抽出液  
 を冷却後濾過した。抽出残液を同様にしてさらに  
 2 回抽出した後、抽出液を合併し、減圧下に溶媒  
 を留去し、乾燥エネス 118.46g を得た。こ  
 のエーテル抽出乾燥エネス 119.45g をシリカ  
 ゲル(Kieselgel 60, 70-230 メッシュ、メ  
 ルク社製) 700g のカラムクロマトグラフィーに  
 付し、 $\alpha$ -ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒で酢  
 酸エチルの溶媒比率を順次増加して溶出した。  
 $\alpha$ -ヘキサン:酢酸エチル(9:1) 0.6 ㍺で溶出  
 されたフラクションを合併し、減圧下に溶媒を留  
 去し、粗分画 32.51g を得た。

この粗分画 25.14g を分取薄層クロマトグラ  
 フィー[プレート、Kieselgel 60 P.F., (メ  
 ルク社製); 展開溶媒、 $\alpha$ -ヘキサン、酢酸エチル

(9:1)] に付し、紫外線(254 nm) 照射下で吸収  
 を示す部分を切断し、エーテルを加えて抽出した。  
 抽出液より溶媒を留去して得た残渣 17.86g  
 を分取薄層液体クロマトグラフィー[カラム、ワ  
 ーターズ社製 Bondapak  $\mu$ -Bondapak C<sub>18</sub> (径  
 7.8 mm, 長さ 30 cm); 移動相、アセトニトリル:  
 テトラヒドロフラン:水(50:50:7); 流速  
 3.0 ml/min; 検出、示差折光検出器: 温度、室温]  
 に付した。保持時間 10.1 分に溶出する物質を  
 含むフラクションを合併し、減圧下に溶媒を留去  
 して得た残渣 6.33g を、分取薄層液体クロマト  
 グラフィー[カラム、ウォーターズ社製  
 $\mu$ -Bondapak C<sub>18</sub> (径 7.8 mm, 長さ 30 cm); 移  
 動相、アセトニトリル・テトラヒドロフラン(9:  
 1); 流速 3.0 ml/min; 温度、室温] に付した。保  
 持時間 32 分に溶出する物質を含むフラクション  
 を合併し、減圧下に溶媒を留去し、無色油状物質  
 0.57g を得た。この無色油状物質は、前述のス  
 ペクトルデータから 1-トリコサノイル・2-リノ  
 レオイル・3-パルミトイル・グリセロールと決定

した。

性状: 無色油状物質

フィールドデフォークションマスマスペクトル

(FID-MS):  $m/z$  852 (M<sup>+</sup>)

紫外線吸収スペクトル  $\lambda_{max}^{CHCl_3}$  cm<sup>-1</sup>:

1735, 1451, 1169, 993

紫外線吸収スペクトル  $\lambda_{max}^{CHCl_3}$  nm (log  $\epsilon$ ):

265 (4.38), 274 (4.45),  
 285 (4.37)

プロトン核磁気共鳴スペクトル ( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>):

0.90 (9H, s), 1.32 (56H, s),  
 1.85-2.47 (14H, m),  
 2.78 (2H, m),  
 4.23 (4H, m),  
 5.08-5.62 (7H, m),  
 5.92-6.58 (4H, m).

<sup>13</sup>C-核磁気共鳴スペクトル ( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>):

13.95 (q), 14.07 (q),  
 14.11 (q), 22.95 (t),  
 22.60 (t), 22.70 (t).

2.4.5.2 (t), 2.4.8.9 (t),  
 2.5.6.6 (t), 2.7.2.3 (t),  
 2.7.6.0 (t), 2.7.8.5 (t),  
 2.9.0.8 (t), 2.9.1.5 (t),  
 2.9.3.7 (t), 2.9.5.1 (t),  
 2.9.5.6 (t), 2.9.6.6 (t),  
 3.0.4.7 (t), 3.1.5.5 (t),  
 3.1.8.9 (t), 3.1.9.4 (t),  
 3.4.0.5 (t), 3.4.2.2 (t),  
 6.2.1.3 (t), 6.8.9.5 (d),  
 1.2.7.8.4 (d), 1.2.7.9.2 (d),  
 1.2.8.1.2 (d), 1.2.8.7.8 (d),  
 1.2.8.8.8 (d), 1.2.9.7.5 (d),  
 1.3.0.0.0 (d), 1.3.0.2.3 (d),  
 1.3.2.4.4 (d), 1.3.2.7.0 (d),  
 1.7.2.8.0 (s), 1.7.3.2.3 (s) × 2

本物質のプロトン核磁気共鳴スペクトル(CDCI<sub>3</sub>)  
 において、 $\delta$  5.9.2 - 6.5.8 (4 H, n) にトリコ  
 サン酸の6個のオレフィンプロトンのうちの4個  
 のオレフィンプロトンのシグナルが、 $\delta$  5.0.8

- 6.6.2 (2 H, m) にトリコサン酸の残りの2個  
 のオレフィンプロトンシグナル、リノール酸の1  
 個のオレフィンプロトンシグナルおよびエステル  
 結合により低磁場シフトしているグリセロールの  
 2位のメチンプロトンシグナルが観察され、また、  
 $\delta$  2.7.8 (2 H, n) にはリノール酸の1,4-ペン  
 タジエン系の2個のメチレンに示づくシグナルが  
 観察され、さらに $\delta$  4.2.9 (4 H, m) にはエステ  
 ル結合し低磁場シフトしているグリセロールの1  
 位、3位のメチレンプロトンシグナルが観察され  
 た。また、<sup>13</sup>C-核磁気共鳴スペクトル(CDCI<sub>3</sub>)に  
 おいてもトリコサン酸によると考えられるオレフ  
 インカーボンシグナル [ $\delta$  1.3.2.7.0 (d),  
 1.3.2.4.4 (d), 1.2.8.9.9 (d), 1.2.8.7.8 (d),  
 1.2.7.8.4 (d)] が、リノール酸によると考えら  
 れるオレフィンカーボンシグナル [ $\delta$  1.3.0.2.3  
 (d), 1.3.0.0.0 (d), 1.2.8.1.2 (d),  
 1.2.7.9.2 (d)] が、さらに $\delta$  6.2.1.3 (t) と  
 $\delta$  6.8.9.5 (d) にはそれぞれグリセロールのメテ  
 レン、メチンカーボンシグナルが観察された。ま

た、トリグリセロールの1位と3位のエステル結  
 合を選択的に加水分解せしめるとされているブク  
 酸リパーゼ[文献: H. B. S. Conacher, E. D. Gustund,  
 G. W. Horvath and F. B. Padley, Lipid, 5, 434  
 (1970)] と本物質を反応させると、トリコサ  
 ン酸、パルミチン酸および2-リノレオイルグリ  
 セロールが得られた。以上の知見を総合して、本  
 物質は1-トリコサノイル-2-リノレオイル-3-  
 パルミトイル-グリセロールと決定した。

#### 具体例2

通称に(キカサウリ *Trichosanthes*  
*kirilowii* MAXIMOWICZ var. *japonica*  
 K. TAKEDA の種名) 4.8.0 g を粉砕し、エーテル  
 2.5 g を加え、6時間加熱回流抽出し、抽出液  
 を冷後濾過した。抽出液を同様にさらに2回抽  
 出した後、抽出液を合併し、減圧下に溶媒を留  
 去し、乾燥エキス 1.1.8.4.6 g を得た。このエ  
 ーテル抽出乾燥エキス 1.1.8.4.6 g をシリカゲル  
 (Kieselgel 60, 70 - 230 mesh, メルク  
 社製) 7.0.0.2 のカラムクロマトグラフィーに付し、

n-ヘキサンと酢酸エチルの混合比を順次増加し  
 て溶出した。このうち、n-ヘキサン:酢酸エチル(9  
 4:6) 0.6 g で溶出されたフラクションを合併  
 し、減圧下に溶媒を留去し、用分画 3.2.5.1 g を  
 得た。

この用分画 2.5.4.4 g を分取薄層クロマトグラ  
 フィー[プレート: Kieselgel 60, フロント: (メル  
 ク社製): 展開溶媒, n-ヘキサン:酢酸エチル(9:1)  
 ] に付し、紫外線(254 nm) 照射下で吸収を示す  
 部分を顕微鏡し、エーテルを加えて抽出した。抽出  
 液より溶媒を留去して得た残液 1.7.8.6 g を分取  
 薄層クロマトグラフィー[カラム, ウォーター  
 ズ社製 semi prep μ-Bondapak C, (径 7.6 mm,  
 長さ 5.0 cm): 移動相, アセトニトリル:テトラハ  
 イドロフラン:水(50:50:7): 流速, 9.0  
 ml/min: 検出, 示差屈折検出器: 温度, 室温] に付し  
 た。保持時間 9.1 分に溶出するフラクションを  
 合併し、減圧下に溶媒を留去して無色油状物質  
 2.3.1 g を得た。この無色油状物質は後述のスペ  
 クトルデータから1-トリコサノイル-2,3-ジリ

ノレオイル・グリセロールと決定した。

性状：無色油状物質

フィールドデューブシヨノマススペクトル

(FID-MS):  $m/z$  876 ( $M^+$ )

比旋光度:  $[\alpha]_D^{20}$  0° ( $c=1.82$ ,  $CHCl_3$ )

屈折率:  $n_D^{20}$  1.347 (Dioxane)

$[\eta]^{25}(nm)$ : 0.246-0.700

紫外吸収スペクトル  $\epsilon_{max}^{CHCl_3}$   $cm^{-1}$ :

1792, 1452, 1435, 990, 960

紫外吸収スペクトル  $\epsilon_{max}^{CHCl_3}$   $nm(\log \epsilon)$ :

255(4.25), 265(4.47),

274(4.59), 285(4.48)

プロトン核磁気共鳴スペクトル ( $\delta_{ppm}$  in  $CDCl_3$ )

0.88 (2H, s), 1.32 (4H, s, brs),

1.83-2.43 (13H, m),

2.75 (4H, t-like,  $J=5.5$  Hz),

4.22 (4H, m),

5.07-5.65 (11H, m),

5.85-6.60 (4H, m)

$^{13}C$ -核磁気共鳴スペクトル ( $\delta_{ppm}$  in  $CDCl_3$ )

5.97-5.65 (11H, m) にトリコサン酸の残りの2個のオレフィンプロトンのシグナル、2分子のリノール酸による8個のオレフィンプロトンのシグナルおよびグリセロールの2位のメチンプロトンのシグナルが観察され、また、 $\delta$  4.22 (4H, m) にはグリセロールの1位と3位のメチレンプロトンに属するシグナルが観察された。さらに、 $\delta$  2.75 (4H, t-like,  $J=5.5$  Hz) に2分子のリノール酸の1,4-ペンタジエン系の2個のメチレンに属するシグナルが観察された。

また、 $^{13}C$ -核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ ) においても1分子のトリコサン酸のオレフィンカーボンに属するシグナル [ $\delta$  132.06 (d), 132.41 (d), 128.93 (d), 128.82 (d), 128.01 (d), 127.87 (d)] が、2分子のリノール酸のオレフィンカーボンに属するシグナル [ $\delta$  130.24 (d)  $\times$  2, 130.01 (d)  $\times$  2, 128.14 (d)  $\times$  2, 127.96 (d)  $\times$  2] が、およびグリセロールのメチレン、メチンカーボンに属するシグナル [ $\delta$  62.14 (t)  $\times$  2, 69.00

13.94 (q)  $\times$  2, 11.06 (q),

22.34 (t), 22.59 (t),

24.88 (t), 25.69 (t),

27.24 (t), 27.61 (t),

27.86 (t), 29.09 (t),

29.14 (t), 29.38 (t),

29.66 (t), 31.56 (t),

31.90 (t), 34.06 (t),

34.28 (t), 62.14 (t)  $\times$  2,

69.00 (d), 127.87 (d),

127.96 (d)  $\times$  2, 128.91 (d),

128.14 (d)  $\times$  2, 128.82 (d),

128.93 (d), 130.01 (d)  $\times$  2,

130.24 (d)  $\times$  2, 132.41 (d),

132.66 (d),

172.78 (q), 173.18 (s)  $\times$  2

本物質のプロトン核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ ) において、 $\delta$  5.85-6.60 (4H, m) にトリコサン酸の6個のオレフィンプロトンのうちの4個のオレフィンプロトンのシグナルが観察され、 $\delta$

(1) が観察された。また、本物質を前記と同様にブタ脂リパーゼと反応させると、トリコサン酸とリノール酸が1:1の比率で得られ、さらに、2-リノレオイルグリセロールが得られた。以上の知見を総合して、本物質は1-トリコサノイル-2,3-ジリノレオイル・グリセロールと決定した。

本発明の一般式の化合物は、血小板凝集抑制作用を有し、脳動脈硬化症、狭心症、心筋梗塞等の治療として有効である。

一般式の化合物の脂脂肪酸のエステル結合は、胃液等の酸や、脂質リパーゼ等の酵素により、容易に加水分解されて、体内ではグリセロールと脂肪酸とになり、トリコサン酸、またはリノール酸、またはパルミチン酸に代謝される (H.B.S. Conacher, F.D. Gunstone, G.H. Horabz and F.H. Padley, *Lipids*, 9, 434 (1974))。従って、トリコサン酸に血小板凝集抑制作用があれば、一般式の化合物も同様の薬理作用を示すことは明らかである。以下に、トリコサン酸の血小板凝集抑制作用について実験例を挙げて説明する。

## トリコサン酸の製造

塩根に(キカラスワリ *Trichosanthes*  
*Sirilowii* VAKINOVICZ var. *japonicum*  
 KITAHARA の根干)2 kgを粉碎し、石油エーテル(沸点45℃以下)10 Lを加え2時間加熱還流抽出し、抽出液を冷却した後、濾過した。抽出液の溶液を減圧下に留去し、乾燥エキス501.9 g(収率25.1%)を得た。この石油エーテル抽出エキスを101 gをシリカゲル(Kieselgel 50, 70-230メッシュ、メルク社製)550 gを使用したカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルとの混合溶媒で酢酸エチルの混合比率を順次増加させて洗出した。*n*-ヘキサン:酢酸エチル(92:8)の混合溶媒で抽出したフラクションのうち、薄層クロマトグラフィー(プレート, Kieselgel 50 F<sub>254</sub>, (メルク社製); 展開溶媒, *n*-ヘキサン:酢酸エチル(9:1); 検出, 紫外線(254 nm)照射)でR<sub>F</sub>値0.8に吸収を示すスポットが認められるフラクションを合併し、減圧乾燥し、乾燥エキス35.6 gを得た。

ウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残液を分取高速液体クロマトグラフィー[カラム, ウォークス社製 suni prep μ-Bondapak C<sub>18</sub> (径 7.8 mm, 長さ 30 cm); 移動相, アセトニトリル:1.5%酢酸(4:1); 流速, 2.8 ml/min; 検出, 示差屈折検出器; 温度, 室温]に付した。保持時間11.9分に抽出される物質を含むフラクションを合併し、減圧下に溶媒を留去し、無色油状物質480 mgを得た。この無色油状物質をヘプタンから再結晶し、無色プリズム晶を得た。この無色プリズム晶の理化学的性質は文献[A. P. Yulioch and L. Bergner, *Lipids*, 14, 996 (1979), L. Cronble and A. G. Jackson, *J. Chem. Soc.*, 1682 (1957)]記載のトリコサン酸の理化学的性質に一致した。

## 実験例

## ①洗淨血小板厚遊液の調製

常法に従い、血液に対して1/10量の3.8%クエン酸ナトリウムと最終濃度が0.1 μg/mlとなるようにプロスタグランジン1, ナトリウム(以

上記乾燥エキス35.6 gを分取高速液体クロマトグラフィー[カラム, ウォークス社製 Prep PAK-500/C<sub>18</sub> (径 5.7 cm, 長さ 30 cm); 移動相, アセトニトリル:テトラヒドロフラン(4:1); 流速, 1.5 ml/min; 検出, 示差屈折検出器; 温度, ウォーターズ社製 Prep LC/System 560A]に付し、保持時間18分に抽出したフラクションを分取し、減圧下に溶媒を留去し、無色の油状物質8.2 gを得た。この無色油状物質の理化学的性質は文献[池谷幸信、田口平八郎、遠藤徹、吉岡一郎、日本生薬学会第27回年会講演要旨集, 29頁(1980年)]記載の1,3-ジトリコサノイル-2-リノレオイル-グリセロールの理化学的性質に一致した。

この1,3-ジトリコサノイル-2-リノレオイル-グリセロール2 gを3%エタノール性水酸化カリウム100 mlに溶解させ、窒素気流下で50℃に2時間加熱した。この反応液を水500 mlで希釈し、1N塩酸で酸性とし、エーテル1 Lで2回抽出した。エーテル抽出液は水洗、無水硫酸ナトリ

下PGI<sub>2</sub>-Naと略す)を加え、健康人の前腕部静脈から採血した新鮮血を150 G、10分間遠心し、多血小板血漿(platelet rich plasma, PRP)を得た。更に、PGI<sub>2</sub>-Naを0.1 μg/mlとなるように加え、室温で900 G、10分間遠心して、血小板の沈降を得た。これを0.1 μg/mlのPGI<sub>2</sub>-Naを含むタイロッド(Tyrode)液を用いて再浮遊させ、室温で800 G、10分間遠心した。その沈降をPGI<sub>2</sub>-Naを含まないタイロッド液を用いて、血小板数が5×10<sup>5</sup>個/mlとなるように再浮遊させて、洗淨血小板液を得た。

## 血小板凝集能の測定

上記のようにして得た洗淨血小板厚遊液を用い、2チャンネルアグリゴメーター(Science社製)にて、血小板凝集に伴う血漿の透過率変化を記録した。凝集を起剤として、10 μg/mlコラーゲン(Collagen)溶液(SKI凝集液に溶解)または5 μMアラキドン酸溶液(50 mMトリス塩酸緩衝液pH7.4に溶解)を用いた。

試料血小板凝集試験2.2.5項に上記のトリコサン酸のエタノール溶液0.5滴を加え、直ちに凝集剤2.5滴を添加して5分間反応させた後、最大凝集率を求めた。尚、コントロールとして、本発明の薬剤を含まないエタノールを用いた。

そしてコントロールの最大凝集に対するトリコサン酸の50%抑制濃度を $IC_{50}$ として求めた。その結果、コラーゲンによって誘起される血小板凝集に対する $IC_{50}$ は $30 \mu M$ であり、アラキドン酸による血小板凝集に対する $IC_{50}$ は $90 \mu M$ であった。

これらの結果から、トリコサン酸にすぐれた血小板凝集抑制作用があることが認められた。従つて、上述した理由により、加水分解によつてトリコサン酸を生じる一般式の化合物が血小板凝集抑制作用を奏することは明らかである。

一般式の化合物はそのまま、あるいは慣用の製剤剤形と共に動物および人に投与することができる。剤形形態としては、特に限定がなく、必要に応じて適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、

顆粒剤等の経口剤、注射剤、塗剤等の非経口剤が挙げられる。

錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は市法に従つて製造される。錠剤は一般式の化合物をゼラチン、でん粉、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、滑石、アラビアゴム等の製剤学的賦形剤と混合し賦形することによりつくられ、カプセル剤は、上記化合物を不活性の製剤充填剤、もしくは糖漿剤と混合し、硬質ゼラチンカプセル、軟質ゼラチンカプセル等に充填することによりつくられる。シロップ剤、エリキシル剤は、一般式の化合物をシロップ等の甘味剤、メチルパラベンおよびプロピルパラベン類等の防腐剤、着色剤、調味剤、芳香剤、補助剤と混合して製造される。

非経口剤は市法に従つて製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、デキストロース水溶液、プロピレングリコール等を用いることができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安眠社の産から、カプセル等に充填後冷凍し、

通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥剤から液剤を再溶解することもできる。

特許出願人 株式会社 津村製天堂

代 表 者 津 村

